



AUSLEGESCHRIFT 1 076 686

B 49276 IVb/12 o

ANMELDETAG: 13. JUNI 1958

BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT: 3. MÄRZ 1960

1

Es ist bekannt, daß bei der Behandlung von Lösungen racemischer Gemische organischer Verbindungen mit gelöstem oder festem Harnstoff eine der beiden optischen Antipoden bevorzugt mit Harnstoff zu einer sich kristallin abscheidenden Harnstoffeinschlußverbindung zusammentritt, die in ihre Bestandteile, z. B. durch Behandeln mit Wasser oder anderen Lösungsmitteln, zerlegt werden kann. Technische Bedeutung für die Trennung von racemischen Gemischen konnte diese sogenannte Harnstoffeinschlußreaktion jedoch erst erlangen, als es durch »gezielte Kristallisation« durch Impfung des Umsetzungsgemisches mit geeigneten Einschlußkristallen oder mit unlöslichen asymmetrischen Stoffen gelang, bewußt den rechts- bzw. linksdrehenden Antipoden des Racemats als Harnstoffeinschlußverbindung abzuscheiden. Diesem Trennverfahren eines racemischen Gemisches sind jedoch insofern Grenzen gesetzt, als es durch die Abscheidung der Harnstoffeinschlußverbindung zu einer Anreicherung des anderen Antipoden in der Mutterlauge kommt und mit steigender Anreicherung des entgegengesetzt drehenden Antipoden in dem in der Mutterlauge vorliegenden aktivierten Racemat immer mehr unerwünschte Kristallisationskeime in die ausgeschiedene Harnstoffeinschlußverbindung eingeschleppt werden, so daß der Reinheits- bzw. Aktivierungsgrad der abgeschiedenen Kristalle geringer wird. Im allgemeinen kann man daher bei den bekannten Verfahren nicht mehr als etwa 20 bis 40% eines Antipoden aus der racemischen Ausgangslösung abtrennen.

Es wurde nun gefunden, daß man die optischen Antipoden aus racemischen Gemischen organischer Verbindungen, die mit Harnstoff Einschlußverbindungen bilden, gleichzeitig und räumlich getrennt nebeneinander trennen kann, wenn man Lösungen von Racemat und Harnstoff in zwei miteinander in Verbindung stehende Reaktionskammern einbringt, der einen Kammer eine Harnstoffeinschlußverbindung von rechtsdrehendem Gitteraufbau und bzw. oder eine mit Harnstoff solche Einschlußverbindungen bildende Verbindung und bzw. oder eine feste, im Umsetzungsgemisch unlösliche Verbindung mit asymmetrischer Oberfläche, die den rechtsdrehenden Aufbau bewirkt, zusetzt, in die andere Kammer eine Harnstoffeinschlußverbindung von entgegengesetzt drehendem Aufbau und bzw. oder eine mit Harnstoffeinschlußverbindungen der genannten Art bildende Verbindungen und bzw. oder eine feste, im Umsetzungsgemisch unlösliche Verbindung mit asymmetrischer Oberfläche, die den linksdrehenden Gitteraufbau bewirkt, zur Animpfung einträgt, die Lösung gleichmäßig abkühlt, mit Beginn der Abkühlung oder mindestens bei der Abscheidung von Kristallen die

Verfahren zur gleichzeitigen
und räumlich nebeneinander erfolgenden
Abtrennung von optischen Antipoden
aus racemischen Gemischen
organischer Verbindungen,
die mit Harnstoff
Einschlußverbindungen bilden

Anmelder:

Badische Anilin- & Soda-Fabrik
Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/Rhein

Dr. Wilhelm Schlenk, Ludwigshafen/Rhein,
ist als Erfinder genannt worden

2

Lösung gleichmäßig durch die Kammern umfließen läßt, ohne daß dabei Feststoffteilchen aus der einen Kammer in die andere gelangen, die abgeschiedenen Harnstoffeinschlußverbindungen aus jeder Kammer laufend oder zeitweise abzieht und für sich in bekannter Weise in ihre Bestandteile zerlegt.

Geeignete racemische Gemische, deren Bestandteile mit Harnstoff Einschlußverbindungen bilden, sind z. B. Äpfelsäuredialkylester, β -Chlorbuttersäureester, Milchsäureester, Monocarbonsäureester und Dicarbonsäureester von sekundären Alkoholen, die die Hydroxylgruppe in 2-Stellung enthalten, wie Butanol-2-caprinat, Heptanol-2-sebacinsäureester, ferner Äther, wie Dekanol-2-heptyläther, 2-Methylheptanol-6-dodecyläther, Nonanol-2-oktandioläther, weiterhin sekundäre Alkylhalogenide, wie 3-Chlor-dodekan.

Als Harnstoffeinschlußverbindungen, die zur Animpfung den Reaktionskammern zugeführt werden, eignen sich solche, deren eingeschlossene organische Verbindung sowohl optisch als auch inaktiv sein kann. Als Beispiele für Harnstoffeinschlußverbindungen mit optisch aktivem Baustein von rechts- bzw. linksdrehendem Gitteraufbau seien die Harnstoffeinschlußverbindungen von (+)- oder (-)-Caprinsäure-citronellylester und von (+)- oder (-)-2-Methylbutyl-1-n-decyläther genannt. Als Einschlußverbin-

dungen von rechts- bzw. linksdrehendem Aufbau, die einen inaktiven Baustein enthalten, eignen sich beispielsweise Verbindungen aus Harnstoff mit Kohlenwasserstoffen, wie n-Decan, oder mit Alkoholen, wie n-Decylalkohol, bei deren Bildung die gewünschte Gitterstruktur in bekannter Weise, z. B. durch Impfung oder Zusatz optisch aktiver, löslicher oder unlöslicher fester Stoffe mit asymmetrischer Oberfläche bewirkt wurde. Bildner von Einschlußverbindungen, die man mit den genannten Einschlußverbindungen zusammen oder an deren Stelle verwenden kann, sind beispielsweise die vorstehend erwähnten optisch aktiven Verbindungen, die mit Harnstoff zu Einschlußverbindungen von rechts- bzw. linksdrehendem Aufbau zusammentreten.

Geeignete feste Verbindungen, welche die Bildung einer Einschlußverbindung von bestimmter Gitterart in der Kammer aus der Lösung von Racemat und Harnstoff bewirken und selbst im Umsetzungsgemisch unlöslich sind, sind beispielsweise Stärke, Cellulose, Triacetat, Wolle, Seide, Baumwolle, Zellwolle, Hanf, Flachs, Jute, Kokosfasern, Haare, Casein und Pepsin.

Zur Übersetzung werden die genannten Impfstoffe in geringer Menge, z. B. in Mengen von 0,1%, bezogen auf die Menge des in einer Kammer befindlichen Umsetzungsgemisches, in die Kammern eingebracht, wobei man einer der Kammern nur eine solche Verbindung zusetzt, welche die Bildung von Harnstoffeinschlußverbindungen mit rechtsdrehendem Gitteraufbau einleitet, während für die andere Kammer zur Impfung Verbindungen gewählt werden, die das Entstehen von Einschlußverbindungen mit dem spiegelbildlichen Gitteraufbau bewirken.

Man verwendet vorteilhaft eine Lösung, z. B. eine alkoholische oder ätherische Lösung des Racemats, die etwa 5 bis 55 Gewichtsprozent an Racemat enthält und deren Gehalt an Harnstoff, berechnet auf 100 Gewichtsteile Racemat, etwa 50 bis 1000 Gewichtsteile beträgt.

Die Durchführung des Verfahrens erfolgt in zwei miteinander verbundenen Reaktionskammern. Als solche können z. B. zwei getrennte Gefäße dienen oder ein Gefäß, das durch eine Wand in zwei Kammern getrennt ist, wobei jedoch die einzelnen Kammern bzw. Gefäße durch ein Leitungsrohr, z. B. in Form eines Hebers, und zur Einstellung eines Flüssigkeitsumlaufes mit einer weiteren, gegebenenfalls mit Pumpe versehenen Umlaufleitung versehen sein müssen. Es ist zweckmäßig, in die die Gefäße miteinander verbindenden Leitungen mechanische Vorrichtungen einzubauen, welche die sichere Gewähr geben, daß während des Umlaufs der Lösung durch die beiden Reaktionskammern keine festen Stoffe aus der einen Kammer in die andere Kammer kommen. Beispielsweise läßt sich dies durch Einbau von Fritten, Sieben oder Diaphragmen in jede der Leitungen, zweckmäßig an beiden Enden der Leitungen, erreichen.

Zur Durchführung des Verfahrens kann man beispielsweise die mit der Racemat-Harnstofflösung gefüllten und miteinander verbundenen Kammern langsam abkühlen, nachdem man die einzelnen Kammern mit den gewählten entgegengesetzt wirkenden Impfstoffverbindungen versehen hat.

Es ist zweckmäßig, die Abkühlung in den beiden Kammern im gleichen Maß erfolgen zu lassen. Der Abkühlungsbereich umfaßt vorteilhaft Temperaturen von etwa -20 bis $+60^{\circ}\text{C}$.

Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Temperatur der Wandungen der die Kammern verbindenden

Leitungen etwa 1 bis 30°C höher zu halten als die der Umsetzungslösung, weil dadurch eine Bildung und Abscheidung von Harnstoffeinschlußverbindungen in den Leitungen vermieden wird.

Während des Abkühlens der Kammern oder mindestens mit Beginn der gleichzeitigen Kristallisation in den beiden Reaktionskammern muß der Umlauf der Lösung durch die Kammern beginnen. Dadurch und durch die in gleichem Maß erfolgende Erniedrigung der Temperatur in beiden Kammern wird erreicht, daß die Kristallisationsbedingungen für die sich als Harnstoffeinschlußverbindungen getrennt in den Kammern abscheidenden Antipoden immer die gleichen sind, so daß in jeder der beiden Kammern stets etwa gleiche Mengen entgegengesetzt drehender Einschlußverbindungen abgeschieden werden. Da es zu einer nennenswerten Anreicherung des nicht als Einschlußverbindung ausgeschiedenen Antipoden in einer der Kammern nicht kommen kann, werden auch keine Kristallkeime mit entgegengesetzter Struktur in das ausfallende Kristallisat eingeschleppt, so daß auch der Aktivierungsgrad der Harnstoffeinschlußverbindungen etwa der gleiche bleibt. Es ist daher in der beschriebenen Weise möglich, die gesamte in der Lösung befindliche Racematmenge über die Harnstoffeinschlußverbindungen in die optischen Antipoden zu trennen. Aus den Reaktionskammern werden die Einschlußverbindungen dann in üblicher Weise laufend oder zeitweilig abgezogen und für sich in bekannter Weise zerlegt.

Die in den folgenden Beispielen genannten Teile sind Gewichtsteile.

Beispiel 1

Zwei doppelwandige Gefäße, die durch Deckel gegen die Außenluft abgeschlossen sind, werden durch eine Badflüssigkeit temperiert, die von einem Thermostat durch den Mantel der Gefäße und in den Thermostat zurückgepumpt wird. Durch den Deckel ist in jedes der Gefäße ein Rührer geführt, der 15 Umdrehungen in der Minute macht. Der Innenraum des einen Gefäßes ist mit dem des anderen durch zwei U-förmige Rohre verbunden, die durch entsprechende Bohrungen der Deckel geführt sind. In den beiden Rohren befindet sich eine Fritte, die das Mitreißen von Kristallen verhindert. Die eine Rohrleitung ist so ausgebildet, daß mit einer Pumpe eine bestimmte Flüssigkeitsmenge aus dem einen Gefäß in das andere befördert wird, während die andere Rohrleitung als Heber ausgebildet ist und durch sie der Niveaueausgleich in beiden Gefäßen erfolgt.

Eine Lösung von 62 Teilen Harnstoff in 321 Teilen Methanol wird mit 27,4 Teilen racemischem Äpfelsäurediheptylester versetzt. Die Lösung bleibt einige Stunden bei $19,3^{\circ}\text{C}$ stehen, wobei sich eine geringe Menge von Kristallen abscheidet. Man filtriert, ohne zu saugen, vom Niederschlag ab, teilt das klare Filtrat in zwei gleiche Teile und bringt diese in die beiden Gefäße der vorstehend beschriebenen Vorrichtung. Die Temperatur in den Gefäßen wird auf $20,4^{\circ}\text{C}$ eingestellt. Man füllt durch Ansaugen den Heber zwischen beiden Gefäßen, der für den Niveaueausgleich sorgt, bringt die Rührwerke in Gang und stellt die Pumpe so ein, daß in der Minute etwa 0,8 Teile der Reaktionsflüssigkeit aus dem einen Gefäß in das andere strömen.

Nunmehr wird die Temperatur der Badflüssigkeit gleichmäßig und stetig innerhalb von 24 Stunden auf $+3,8^{\circ}\text{C}$ gesenkt. Im gleichen Maß fällt die Tempe-

atur im Reaktionsgemisch in den beiden Kristallisationsgefäßen. Bei 20,3, 19,3 und 18,3° C wird das eine Gefäß mit je 0,05 Teilen der Harnstoffeinschlußverbindung von (+)-Citronellylcaprinat, das andere mit je 0,05 Teilen der Harnstoffeinschlußverbindung von (+)-2-Methylbutyl-n-decyläther geimpft. Nach 24 Stunden wird der Kristallisationsvorgang unterbrochen und der Inhalt der beiden Gefäße getrennt aufgearbeitet. Man erhält aus dem einen Gefäß 11,9 Teile Einschlußverbindung, die bei der Zerlegung mit Wasser 3 Teile linksdrehenden Äpfelsäurediheptylester ($[\alpha]_D = -0,82^\circ$) liefern, aus dem anderen 9,1 Teile Einschlußverbindung, die 2,3 Teile rechtsdrehenden Äpfelsäurediheptylester ($[\alpha]_D = +1,03^\circ$) liefern.

Die Mutterlaugen beider Gefäße werden vereinigt und mit 5,3 Teilen racemischem Äpfelsäurediheptylester und 15,7 Teilen Harnstoff versetzt. Die auf 20° C gebrachte klare Lösung wird erneut auf die beiden Reaktionsgefäße verteilt, die gleichzeitige Trennung der optischen Antipoden, wie vorstehend beschrieben, erneut durchgeführt, wobei man diesmal die Pumpe so einstellt, daß in der Minute 3,5 Teile der Lösung aus der einen Kammer in die andere strömen. Man erhält bei der Aufarbeitung 4,0 Teile (-)-Äpfelsäurediheptylester ($[\alpha]_D = -1,14^\circ$) und 3,3 Teile (+)-Äpfelsäurediheptylester ($[\alpha]_D = +1,49^\circ$).

Bei einer weiteren, unter Wiederverwendung der Mutterlauge ausgeführten Kristallisation, die in der gleichen Weise und unter den gleichen Bedingungen, wie oben angegeben, erfolgte, die Pumpe jedoch 7 Teile Lösung in der Minute fördert, erhält man 2,7 Teile (-)-Äpfelsäurediheptylester ($[\alpha]_D = -1,29^\circ$) und 3,1 Teile (+)-Äpfelsäurediheptylester ($[\alpha]_D = +1,19^\circ$).

Beispiel 2

Eine Lösung von 58 Teilen Harnstoff in 320 Teilen Methanol wird mit 34,5 Teilen racemischem α -Chlorisocaprinsäureundecylester versetzt. Die Lösung bleibt einige Stunden bei 19,7° C stehen, wobei sich eine geringe Menge von Kristallen abscheidet. Man filtriert, ohne zu saugen, vom Niederschlag ab, teilt das klare Filtrat in zwei gleiche Teile und bringt diese in die beiden Gefäße der im Beispiel 1 beschriebenen Vorrichtung. Die Temperatur in den Gefäßen wird auf 20,7° C eingestellt. Man füllt durch Ansaugen den Heber zwischen beiden Gefäßen, bringt die Rührwerke in Gang und stellt die Pumpe so ein, daß in der Minute etwa 4,1 Teile der Reaktionsflüssigkeit aus dem einen Gefäß in das andere strömen.

Nunmehr wird die Temperatur der Badflüssigkeit gleichmäßig und stetig innerhalb von 20 Stunden von 20,7 auf +1,0° C gesenkt. Im gleichen Maß fällt die Temperatur im Reaktionsgemisch in den beiden Kristallisationsgefäßen. Bei 20,7, 19,7, 18,7 und 15,7° C wird das eine Gefäß mit je 0,02 Teilen der Harnstoffeinschlußverbindung von (+)-Methylbutylcaprinat, das andere mit je 0,02 Teilen der Harnstoffeinschlußverbindung von (-)- α -Methylvaleriansäure- α -oktylester geimpft. Nach 2 Stunden wird der Kristallisationsvorgang unterbrochen und der Inhalt der beiden Gefäße getrennt aufgearbeitet. Man erhält aus dem einen Gefäß 5,2 Teile Einschlußverbindung, die bei der Zerlegung mit Wasser 1,4 Teile linksdrehenden α -Chlorisocaprinsäureundecylester ($[\alpha]_D = -3,18^\circ$) liefern, aus dem anderen 6 Teile Einschlußverbindung, die 1,6 Teile rechtsdrehenden α -Chlorisocaprinsäureundecylester ($[\alpha]_D = +3,10^\circ$) liefern.

Die Mutterlaugen beider Gefäße werden vereinigt und mit 9 Teilen Harnstoff und 3 Teilen racemischem α -Chlorisocaprinsäureundecylester versetzt. Die auf 22° C gebrachte klare Lösung wird erneut auf die beiden Reaktionsgefäße verteilt, die gleichzeitige Trennung der optischen Antipoden, wie beschrieben, erneut durchgeführt, wobei man diesmal die Impfungen bei 21, 20, 19 und 17° C durchführt und dann auf 0° C abkühlt. Man erhält bei der Aufarbeitung je 1,7 Teile des rechtsdrehenden ($[\alpha]_D = +3,18^\circ$) und des linksdrehenden Esters ($[\alpha]_D = -3,30^\circ$).

Beispiel 3

Eine Lösung von 65 Teilen Harnstoff in 320 Teilen Methanol wird mit 30 Teilen racemischem Oktanol-2-heptyläther versetzt. Die Filtration, Impfung, Abkühlung und Aufarbeitung der hierbei anfallenden Kristallisate geschieht in der im Beispiel 1 geschilderten Vorrichtung und in der dort näher beschriebenen Weise. Man erhält aus den beiden Gefäßen je 8 Teile Einschlußverbindung und daraus je 2 Teile rechtsdrehenden bzw. linksdrehenden Oktanol-2-heptyläther ($[\alpha]_D = +2,50^\circ$ bzw. $[\alpha]_D = -2,43^\circ$).

Bei sechsmaliger Wiederholung der Kristallisation, wobei die vereinigten Mutterlaugen aus den beiden Kristallisationsgefäßen jeweils durch Zugabe von 12 Teilen Harnstoff und 4 Teilen racemischem Oktanol-2-heptyläther aufgefrischt werden, erhält man insgesamt je 12 Teile rechtsdrehenden ($[\alpha]_D = +2,43^\circ$) und linksdrehenden ($[\alpha]_D = -2,45^\circ$) Oktanol-2-heptyläther.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur gleichzeitigen und räumlich nebeneinander erfolgenden Abtrennung von optischen Antipoden aus racemischen Gemischen organischer Verbindungen, die mit Harnstoff Einschlußverbindungen bilden, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung von Racemat und Harnstoff in zwei miteinander vorteilhaft durch Rohrleitungen in Verbindung stehende Reaktionskammern einbringt, der einen Kammer eine Harnstoffeinschlußverbindung von rechtsdrehendem Gitteraufbau und bzw. oder eine mit Harnstoff solche Einschlußverbindungen bildende Verbindung und bzw. oder eine feste, im Umsetzungsgemisch unlösliche Verbindung mit asymmetrischer Oberfläche, die den rechtsdrehenden Aufbau bewirkt, zusetzt, in die andere Kammer eine Einschlußverbindung von entgegengesetzt drehendem Aufbau und bzw. oder eine entsprechende Einschlußverbindungen bildende Verbindung und bzw. oder eine feste, im Umsetzungsgemisch unlösliche Verbindung mit asymmetrischer Oberfläche, die den linksdrehenden Gitteraufbau bewirkt, zur Animpfung einträgt, die Lösung gleichmäßig abkühlt, mit Beginn der Abkühlung oder mindestens bei Abscheidung von Kristallen die Lösung gleichmäßig durch die Kammern umfließen läßt, ohne daß dabei Feststoffteilchen aus der einen in die andere Kammer gelangen, die abgeschiedenen Harnstoffeinschlußverbindungen aus jeder Kammer laufend oder zeitweise abzieht und für sich in bekannter Weise in ihre Bestandteile zerlegt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Animpfung der Lösungen

in den Kammern solche Harnstoffeinschlußverbindungen verwendet, die als Einschlußmoleküle optisch aktive Verbindungen enthalten.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Animpfung der Lösungen in den Kammern solche Harnstoffeinschlußverbindungen mit entgegengesetztem Gitteraufbau ver-

wendet, die als Einschlußmoleküle optisch inaktive Verbindungen enthalten.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wandungen der Rohrleitungen, die die Kammern verbinden, auf einer Temperatur hält, die oberhalb der Temperatur des Umsetzungsgemisches liegt.